

## СОДЕРЖАНИЕ АМИНОКИСЛОТ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЖЕНЩИН С ИСКУССТВЕННЫМ ПРЕРЫВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ПО МЕДИЦИНСКИМ ПОКАЗАНИЯМ СО СТОРОНЫ ПЛОДА

КЕДА Л.Н.<sup>1</sup>, ГУТИКОВА Л.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 48-58.

## THE AMINO ACIDS AND BIOGENIC AMINES CONTENT IN THE BLOOD PLASMA OF WOMEN WITH ARTIFICIAL TERMINATION OF PREGNANCY DUE TO MEDICAL INDICATIONS ON THE PART OF THE FETUS

KEDA L.N.<sup>1</sup>, GUTIKOVA L.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(5):48-58.

---

### Резюме.

Искусственное прерывание беременности в поздние сроки наносит вред физическому и психическому здоровью женщины. Поскольку универсальными регуляторами биохимических процессов в организме являются аминокислоты и биогенные амины, изменения их концентраций могут являться индикаторами формирования патологических процессов после прерывания.

Цель исследования – провести анализ уровней свободных аминокислот и их производных в плазме крови женщин с искусственным прерыванием беременности по медицинским показаниям со стороны плода, выявить особенности изменения отдельных свободных аминокислот (САК) и общего их содержания до и после прерывания беременности. Материал и методы. Обследованы 104 женщины с диагностированными пренатально врожденными пороками развития (ВПР) и хромосомными нарушениями у плода (группа I) и 25 женщин с физиологическим течением беременности (группа II). Определение уровней САК и их азотсодержащих производных в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. У женщин группы I до искусственного прерывания беременности установлены достоверно более высокие значения суммарного содержания АК на 15% ( $p < 0,001$ ), незаменимых АК на 12,3% ( $p = 0,003$ ) и заменимых АК на 13,6% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем. При сравнении уровней АК у женщин I группы до и после прерывания беременности на 1 сутки выявлено увеличение суммарного содержания АК на 18% ( $p < 0,001$ ), незаменимых АК на 21,5% ( $p < 0,001$ ), заменимых АК на 17,8% ( $p < 0,001$ ) по сравнению со значениями до прерывания беременности.

Заключение. Исследование особенностей метаболизма аминокислот свидетельствует, что у женщин с наличием патологических состояний плода, требующих прерывания беременности в поздние сроки, происходят достоверные изменения в аминокислотном обмене, которые продолжаются после искусственного прерывания беременности и могут приводить к нарушению общего гемостаза.

*Ключевые слова:* искусственное прерывание беременности, плод, врожденные пороки развития, хромосомные нарушения, свободные аминокислоты.

### Abstract.

Artificial termination of pregnancy at late stages harms the physical and mental health of a woman. Taking into account

that amino acids and biogenic amines are universal regulators of biochemical processes in the body, changes of their concentrations can be used as the indicators of pathological processes formation after termination.

**Objectives.** To examine the levels of free amino acids and their derivatives in the blood plasma of women with artificial termination of pregnancy due to medical indications on the part of the fetus, to find special features of the changes of individual free amino acids and their total concentration before and after termination of pregnancy.

**Material and methods.** 104 women with prenatally diagnosed congenital malformations and chromosomal abnormalities of the fetus (group I), and 25 women with physiological course of pregnancy (group II) were examined. The levels of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in blood plasma were determined by high-performance liquid chromatography method.

**Results.** Among the pregnant women in group I an increase by 15% ( $p<0.001$ ) in the total amount of amino acids in blood plasma, by 12.3% ( $p=0.003$ ) in the total content of essential amino acids, as well as by 13.6% ( $p<0.001$ ) in the level of non-essential amino acids was noticed as compared with the control group.

When comparing the levels of amino acids among women in group I before and after termination of pregnancy on the first day, an increase in the total content of amino acids by 18% ( $p<0.001$ ), essential amino acids by 21.5% ( $p<0.001$ ), non-essential amino acids by 17.8% ( $p<0.001$ ) was determined as compared with the values before termination of pregnancy.

**Conclusions.** The examination of special features of amino acids metabolism shows that women with pathological conditions of the fetus that require termination of pregnancy at late stages have significant changes in amino acid metabolism, which continue after the artificial termination of pregnancy and can lead to the disturbance of general hemostasis.

**Key words:** *artificial termination of pregnancy, fetus, congenital malformations, chromosomal abnormalities, free amino acids.*

Прогресс в организации пренатального скрининга и дородового обследования беременных позволяет диагностировать врожденные пороки развития (ВПР) и хромосомные нарушения на ранних этапах гестации. При этом диагностика некоторых патологических состояний плода возможна только во II триместре беременности, что и обуславливает необходимость искусственного прерывания беременности в поздние сроки у женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни.

Обеспечение благоприятного исхода прерывания беременности в поздние сроки является одной из актуальных проблем акушерско-гинекологической практики, что связано с возрастанием частоты осложнений и риска смертельного исхода по мере увеличения срока беременности [1-4]. Методы искусственного прерывания беременности постоянно совершенствуются: ведется работа по улучшению технологии с точки зрения эффективности и приемлемости, максимальной безопасности для пациенток (снижение риска осложнений), технической простоты выполнения, ограничения оперативных вмешательств и стремления к разумному консерватизму, улучшения контроля над болью и кровопотерей [1, 3-5].

Тем не менее, искусственное прерывание беременности в поздние сроки наносит вред физическому и психическому здоровью женщины, является психологическим и эмоциональным

стрессом [6] и в ряде случаев осложняется воспалительными заболеваниями женских половых органов, нарушениями менструальной функции, развитием гормонально обусловленных заболеваний, пролиферативных процессов в репродуктивной системе, вызывает значительные психические нарушения, приводит к невынашиванию беременности и вторичному бесплодию в будущем [2, 5, 7]. Поэтому исследование выраженности метаболических изменений у пациентов с искусственным прерыванием беременности может помочь более тонкому пониманию особенностей гомеостаза женщин до и после прерывания беременности, совершенствованию подходов к искусственному прерыванию беременности с целью максимального сохранения репродуктивного и психического здоровья.

По данным литературы, приоритетную роль в метаболизме веществ в организме играет обмен аминокислот (АК), посредством которого осуществляется взаимосвязь углеводного, жирового и белкового обменов. При этом концентрация свободных аминокислот (САК) и их производных в физиологических жидкостях и тканях может являться своеобразным интегральным показателем гомеостаза, а закономерности формирования аминокислотного фонда в организме – объективно отражать состояние метаболического баланса [8-11]. Поскольку АК принадлежит связующая роль в интеграции основных метабо-

лических процессов, уровень свободных АК и их производных является регулирующим фактором многих узловых звеньев метаболизма [12].

Известно, что содержание САК в сыворотке крови матери изменяется при развитии акушерской патологии, а характер изменений определяется патологией [13-15]. Поэтому исследование метаболического профиля биологических жидкостей и выявление его особенностей у беременных, имеющих нарушения гестационного процесса, являются важными моментами для разработки новых эффективных подходов раннего прогнозирования осложнений.

Однако количество исследований, посвященных изучению содержания САК в плазме крови женщин при искусственном прерывании беременности, незначительно, остается практически нерешенным вопрос информативности изменений уровней отдельных аминокислот в организме, их значимости в метаболических нарушениях, вызванных искусственным прерыванием беременности в поздние сроки. Вышеизложенное диктует необходимость проанализировать изменения уровней аминокислот и их азотсодержащих производных у женщин до и после искусственного прерывания беременности в поздние сроки по медицинским показаниям со стороны плода, определить характер и выраженность этих изменений для определения стратегии дальнейшего ведения этих женщин.

## Материал и методы

Для реализации поставленной цели нами обследовано 129 пациенток: 104 пациентки, находящиеся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» по поводу искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода в сроках 13-22 недели (группа I), и 25 беременных, состоящих на учете в женской консультации №2 г. Гродно в сроках 13-22 недели, с физиологическим течением беременности (группа II). Уровень АК у женщин I группы нами исследован до искусственного прерывания беременности (Т1), на 1 сутки (Т2) и 5 суток (Т3) после прерывания беременности.

Искусственное прерывание беременности женщинам группы I проводилось медикаментозным методом с использованием мифепристона и мизопростала.

Критериями включения пациенток в данное исследование были следующие: возраст женщины 18-45 лет, срок беременности 13-22 недели, наличие врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни, не имеющих эффективного лечения и (или) сопровождающихся умственной отсталостью, решение врачебно-консультационной комиссии о показанном прерывании беременности по медицинским показаниям со стороны плода, отсутствие противопоказаний для прерывания беременности консервативными методами и к применению лекарственных средств – мифепристона и мизопростала.

Критериями не включения пациенток в исследование были следующие: наличие тяжелой экстрагенитальной патологии; надпочечниковая недостаточность; длительное применение глюкокортикоидов; острая или хроническая почечная и печеночная недостаточность; миома матки; тяжелая анемия; нарушения гемостаза (в том числе предшествующая терапия антикоагулянтами); воспалительные заболевания; возраст до 18 лет и старше 45 лет, повышенная чувствительность к компонентам лекарственных средств мифепристон и мизопростол в анамнезе.

Средний возраст пациенток группы I составлял 28 лет (24-34) Ме ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ), группы контроля II также 28 лет (26-30) Ме ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ) ( $p=0,960$ ). По социальному и семейному положению, паритету беременностей и родов, экстрагенитальной и гинекологической патологии исследуемые группы женщин были сопоставимы. У пациенток исследуемых групп срок беременности был не менее 12 и не более 22 недель. У женщин уточнялись особенности пищевого поведения и предпочтений пищи, явных различий нами выявлено не было, питание у женщин обеих групп было полноценным.

В нашем исследовании у женщин группы I медицинскими показаниями для искусственного прерывания беременности были: диагностированные пренатально множественные врожденные пороки развития плода – у 20,2% женщин, врожденные пороки развития (далее - ВПР) центральной нервной системы – у 29,8%, ВПР сердечно-сосудистой системы – у 9,6%, ВПР органов грудной клетки – у 1,9%, ВПР желудочно-кишечного тракта – у 2,9%, ВПР мочеполовой системы – у 4,8%, ВПР скелетно-мышечной системы – у 7,7% женщин, хромосомные аномалии – у

23,1%. Медицинские показания для прерывания беременности устанавливались в соответствии с Постановлением Министерства Республики Беларусь от 10 декабря 2014 года №88 «Об установлении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и отдельного структурного элемента постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9.11.2007 № 105».

Всем беременным выполнялось клиническое, лабораторное, инструментальное исследование. Для исследования АК и их производных у беременных женщин исследуемых групп проводился утром натощак забор крови из локтевой вены, которая помещалась в пробирки с гепарином и сразу же центрифугировалась. Полученную плазму (в количестве 1 мл) замораживали при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$  и хранили при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  до момента проведения исследования.

Затем проводили определение уровней САК и их производных в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC – high-performance liquid chromatography) по природной флуоресценции для биогенных аминов и с использованием ортофталдигегида для аминокислот на хроматографической системе Agilent 1100, содержащей 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции.

Кровь для исследования АК и их производных у пациенток группы I забиралась до ИПБ, на 1 и 5 сутки после прерывания беременности, у пациенток группы II однократно.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 10.0), база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2010. Нормальность распределения проверяли по результатам тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для качественных признаков рассчитывали долю (%), для количественных признаков – медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для сравнения количественных показателей двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа содержания аминокислот в плазме крови женщин исследуемых групп отражены в таблице 1. Полученные нами данные свидетельствуют, что у пациенток группы I с наличием врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни, являющихся показаниями для прерывания беременности, имеются существенные изменения аминокислотного состава плазмы крови по сравнению с результатами у женщин группы II. Нами также обнаружено значительное изменение уровней свободных аминокислот в плазме крови женщин I группы на 1 и 5 сутки после прерывания беременности по сравнению с уровнем до прерывания.

При анализе суммарного содержания АК в плазме крови нами установлено, что у женщин группы I с медицинскими показаниями для искусственного прерывания беременности значение суммарного содержания АК до искусственного прерывания беременности статистически значимо было выше на 15% ( $p < 0,001$ ), незаменимых АК – на 12,3% ( $p = 0,003$ ) и заменимых АК – на 13,6% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с женщинами группы II. После прерывания беременности у пациенток I группы нами отмечено дальнейшее увеличение на 1 сутки суммарного содержания АК в плазме на 18% ( $p < 0,001$ ), незаменимых АК – на 21,5% ( $p < 0,001$ ), заменимых АК – на 17,8% ( $p < 0,001$ ) по сравнению со значениями до прерывания беременности. На 5 сутки после прерывания беременности, по сравнению со значением на 1 сутки, значение суммарного содержания АК не изменилось при достоверно незначительном снижении суммарного содержания незаменимых АК на 1,03% ( $p < 0,001$ ) и увеличении суммарного содержания заменимых АК на 2,0% ( $p < 0,001$ ).

Значения суммарного содержания АК, заменимых и незаменимых АК у беременных до искусственного прерывания беременности по сравнению с группой II, указывают на катаболическую направленность метаболических изменений у беременных с врожденными аномалиями и хромосомными нарушениями у плода. Дальнейшее преобладание катаболических процессов после прерывания беременности, выражающееся увеличением значений суммарного пула АК, пула заменимых и незаменимых АК после прерывания беременности на 1 и 5 сутки, вероятно, обуслов-

Таблица 1 – Концентрация свободных аминокислот в плазме крови женщин в исследуемых группах, мкмоль/л (Ме, (25;75%))

Показатели	Группа I, n=104			Группа II, n=25	Статистическая значимость результатов
	T1	T2	T3		
Незаменимые АК					
Валин (Val)	316,8 (263,8; 382,1)	384,6 (281,4; 464,6)	378,6 (312,2; 463,7)	288,5 (242,0; 321,0)	$U_{(T1-II)}=1010, p=0,085$ $T_{(T1-T2)}=1049, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1199, p<0,001$
Триптофан (Trp)	88,0 (68,0; 105,6)	93,9 (73,7; 113,3)	92,3 (76,9; 108,5)	75,1 (65,9; 84,8)	$U_{(T1-II)}=850, p=0,009$ $T_{(T1-T2)}=2033, p=0,048$ $T_{(T1-T3)}=1806, p=0,013$
Лейцин (Leu)	141,0 (117,2; 167,5)	177,2 (142,6; 204,6)	155,1 (129,4; 181,4)	116,3 (105,8; 130,3)	$U_{(T1-II)}=690, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=1002, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1647, p=0,002$
Изолейцин (Ile)	91,8 (76,6; 112,4)	115,6 (83,4; 155,4)	123,8 (95,4; 146,5)	78,6 (70,7; 88,7)	$U_{(T1-II)}=838, p=0,006$ $T_{(T1-T2)}=950, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1005, p<0,001$
Лизин (Lys)	251,4 (197,4; 289,2)	298,7 (204,8; 404,5)	321,0 (223,7; 416,8)	166,9 (101,3; 231,7)	$U_{(T1-II)}=636, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=1043, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=770, p<0,001$
Треонин (Thr)	408,3 (293,4; 479,8)	491,6 (283,1; 746,5)	538,8 (301,0; 674,0)	396,7 (305,1; 452,9)	$U_{(T1-II)}=1235, p=0,701$ $T_{(T1-T2)}=948, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=922, p<0,001$
Метионин (Met)	31,5 (27,4; 38,1)	48,8 (34,0; 57,7)	36,9 (30,2; 42,2)	25,7 (23,0; 30,2)	$U_{(T1-II)}=716, p=0,001$ $T_{(T1-T2)}=578, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1513, p<0,001$
Фенилаланин (Phe)	83,5 (69,4; 95,9)	101,0 (81,4; 128,8)	86,9 (73,8; 102,5)	75,0 (67,9; 83,1)	$U_{(T1-II)}=985, p=0,061$ $T_{(T1-T2)}=718, p=p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1913, p=0,025$
Заменимые АК					
Глутаминовая кислота (Glu)	304,6 (237,7; 361,0)	363,1 (294,1; 416,6)	343,0 (300,4; 415,8)	203,4 (188,2; 232,1)	$U_{(T1-II)}=424, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=1124, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1138, p<0,001$
Аспарагин (Asn)	109,9 (82,0; 127,7)	126,9 (96,0; 176,0)	115,4 (94,4; 146,3)	84,7 (73,5; 92,6)	$U_{(T1-II)}=662, pp<0,001$ $T_{(T1-T2)}=770, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1596, p<0,001$
Серин (Ser)	149,8 (123,1; 181,6)	204,8 (166,4; 250,6)	175,8 (147,7; 206,3)	118,5 (102,9; 121,6)	$U_{(T1-II)}=506, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=654, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1429, p<0,001$
Глутамин (Gln)	156,1 (96,9; 260,2)	173,2 (108,2; 319,6)	179,7 (96,0; 368,5)	198,6 (163,6; 247,6)	$U_{(T1-II)}=1018, p=0,093$ $T_{(T1-T2)}=1400, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1288, p<0,001$
Гистидин (His)	166,6 (120,6; 232,7)	189,4 (118,6; 256,7)	182,3 (118,2; 241,6)	148,9 (121,5; 173,8)	$U_{(T1-II)}=1032, p=0,111$ $T_{(T1-T2)}=1800, p=0,004$ $T_{(T1-T3)}=2272, p=0,304$
Глицин (Gly)	207,5 (171,7; 263,8)	270,8 (202,0; 352,4)	275,8 (210,6; 357,2)	124,7 (107,4; 164,9)	$U_{(T1-II)}=365, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=977, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=852, p<0,001$
Цитруллин (Citr)	22,3 (16,9; 32,1)	28,5 (21,4; 40,9)	28,5 (21,6; 38,1)	13,6 (11,9; 14,8)	$U_{(T1-II)}=428, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=961, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1095, p<0,001$

Продолжение табл. 1

Показатели	Группа I, n=104			Группа II, n=25	Статистическая значимость результатов
	T1	T2	T3		
Аргинин (Arg)	199,2 (142,6; 225,1)	231,7 (132,5; 273,3)	243,7 (130,2; 264,4)	190,9 (182,2; 201,4)	$U_{(T1-II)}=1128, p=0,307$ $T_{(T1-T2)}=927, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=853, p<0,001$
β-аланин (β)	4,8 (2,7; 7,9)	4,7 (3,3; 6,6)	4,4 (3,4; 7,7)	4,9 (4,0; 26,0)	$U_{(T1-II)}=1025, p=0,130$ $T_{(T1-T2)}=2437, p=0,762$ $T_{(T1-T3)}=2399, p=0,791$
Аланин (Ala)	520,7 (413,9; 683,2)	730,8 (573,4; 935,3)	755,5 (634,4; 912,8)	436,4 (395,5; 505,5)	$U_{(T1-II)}=818, p=0,004$ $T_{(T1-T2)}=830, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=846, p<0,001$
Таурин (Tau)	185,3 (145,8; 222,0)	206,7 (150,4; 250,2)	196,0 (143,7; 230,8)	192,4 (141,8; 217,8)	$U_{(T1-II)}=1254, p=0,786$ $T_{(T1-T2)}=1482, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1877, p=0,018$
α-аминомасляная кислота α	27,2 (21,7; 42,7)	50,5 (37,4; 67,1)	35,7 (29,4; 48,9)	14,4 (12,6; 21,5)	$U_{(T1-II)}=387, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=599, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1386, p<0,001$
Этаноламин (EA)	12,7 (9,6; 16,7)	12,6 (10,4; 16,9)	13,2 (10,7; 17,2)	11,2 (8,9; 15,3)	$U_{(T1-II)}=1084, p=0,199$ $T_{(T1-T2)}=2318, p=0,236$ $T_{(T1-T3)}=2071, p=0,087$
Тирозин (Tyr)	41,6 (35,3; 48,9)	64,5 (52,0; 81,8)	63,4 (48,5; 75,6)	36,8 (27,6; 38,4)	$U_{(T1-II)}=759, p=0,002$ $T_{(T1-T2)}=342, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=528, p<0,001$
Цистатионин (Ctn)	9,0 (6,2; 12,0)	9,2 (6,3; 12,9)	9,4 (6,0; 14,3)	11,3 (6,1; 14,2)	$U_{(T1-II)}=998, p=0,222$ $T_{(T1-T2)}=1638, p=0,072$ $T_{(T1-T3)}=1135, p=0,065$
Гидроксилизин (HLys)	5,1 (3,5; 7,3)	6,5 (3,7; 12,7)	6,9 (4,3; 11,2)	27,4 (16,3; 79,3)	$U_{(T1-II)}=402, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=1865, p=0,007$ $T_{(T1-T3)}=1821, p=0,011$
Аспаргат (Asp)	76,8 (48,1; 108,3)	95,1 (47,8; 122,8)	80,6 (45,4; 113,3)	71,3 (65,3; 113,8)	$U_{(T1-II)}=1159, p=0,403$ $T_{(T1-T2)}=1635, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=2238, p=0,253$
Орнитин (Orn)	70,8 (54,4; 89,3)	87,7 (62,8; 125,4)	119,7 (81,5; 157,1)	43,7 (23,0; 77,0)	$U_{(T1-II)}=723, p=0,001$ $T_{(T1-T2)}=916, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=393, p<0,001$
ПУЛ незаменимых АК	1400,7 (1172,6; 1648,1)	1783,6 (1232,7; 2202,4)	1761,4 (1321,6; 2109,8)	1228,8 (1123,0; 1349,4)	$U_{(T1-II)}=801, p=0,003$ $T_{(T1-T2)}=777, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=959, p<0,001$
ПУЛ заменимых АК	2321,3 (2095,3; 2623,2)	2821,2 (2318,4; 3687,3)	2869,4 (2485,9; 3351,4)	2006,4 (1760,0; 2188,9)	$U_{(T1-II)}=603, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=697, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=791, p<0,001$
Соотношение заменимых АК / незаменимых АК	1,6 (1,5; 1,9)	1,7 (1,5; 2,0)	1,6 (1,6; 1,8)	1,6 (1,4; 1,8)	$U_{(T1-II)}=1154, p=0,424$ $T_{(T1-T2)}=2131, p=0,098$ $T_{(T1-T3)}=2241, p=0,329$
Суммарный пул АК	3780,4 (3329,0; 4163,5)	4605,0 (3727,1; 5777,9)	4600,6 (3796,1; 5410,5)	3214,3 (2912,8; 3474,6)	$U_{(T1-II)}=613, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=675, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=842, p<0,001$

лено ответной реакцией организма на происходящие при искусственном прерывании беременности повреждения различной этиологии (травма, стресс и т.д.).

При анализе отдельных АК в плазме на 1 сутки после прерывания беременности нами обнаружено статистически значимое повышение уровня практически всех исследуемых аминокислот, по сравнению с их концентрацией до прерывания беременности (Т1), со значительным ростом среднемедианного значения  $\alpha$ -аминомасляной кислоты на 46,2% ( $p<0,001$ ), метионина на 35,5% ( $p<0,001$ ), тирозина на 35,5% ( $p<0,001$ ), аланина на 29% ( $p<0,001$ ) и незначительным увеличением триптофана на 6,3% ( $p=0,048$ ), глутамина на 4% ( $p<0,001$ ), таурина на 10,4% ( $p<0,001$ ).

Известно, что аминокислоты являются предшественниками многих биологически активных веществ, гормонов, нейромедиаторов. В проведенном нами исследовании при значительном росте у женщин группы I тирозина на 35,5%, являющегося исходным субстратом для катехоламинов (дофамин, адреналин, норадреналин), и его предшественника фенилаланина

на 17,4%, а также незаменимой аминокислоты метионина на 35,5%, являющейся предшественником S-аденозилметионина, от которого зависит нормальная функция катехоламинов, выявлены соответственно и изменения уровней биогенных аминов (табл. 2).

Нами отмечен достоверный рост дигидроксифенилаланина (ДОФА) – предшественника дофамина к 5 суткам на 46% ( $p=0,017$ ). Дофамин является стимулирующим нейромедиатором, играет важную роль в адаптации организма к стрессовым ситуациям, травмам, кровопотере и др. [16-18].

По данным литературы, серотонин биологически активное вещество широкого спектра действия, часть которого синтезируется в центральной нервной системе из незаменимой аминокислоты триптофана. Он стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, оказывает сосудосуживающий эффект, регулирует АД, температуру тела, дыхание, обладает антидепрессантным действием. Серотонин хорошо изучен как медиатор серотонинэргических нейронов ЦНС, участвующих в регуляции сна, аппетита, поведенческих реакций [17].

Таблица 2 – Концентрация биогенных аминов и их предшественников в плазме крови женщин в исследуемых группах, мкмоль/л (Ме, (25;75%))

Показатели	Группа I, n=104			Группа II, n=25	Статистическая значимость результатов
	T1	T2	T3		
ДОФА дигидроксифенилаланин (предшественник катехоламинов)	4,1 (2,7; 13,3)	4,6 (2,4; 11,2)	6,4 (3,8; 12,5)	3,8 (1,7; 5,1)	$U_{(T1-II)}=991, p=0,097$ $T_{(T1-T2)}=2078, p=0,124$ $T_{(T1-T3)}=1674, p=0,017$
ДОФА дигидроксифенилуксусная кислота	147,6 (92,1; 241,4)	152,8 (117,2; 255,0)	167,9 (97,5; 263,1)	129,1 (64,2; 203,0)	$U_{(T1-II)}=1078, p=0,233$ $T_{(T1-T2)}=2198, p=0,153$ $T_{(T1-T3)}=2256, p=0,445$
HVAагмаванилиновая кислота	244,4 (179,7; 348,1)	255,2 (182,6; 374,8)	249,9 (177,3; 340,7)	236,9 (157,4; 286,0)	$U_{(T1-II)}=1029, p=0,154$ $T_{(T1-T2)}=2228, p=0,239$ $T_{(T1-T3)}=2289, p=0,629$
5-гидрокситриптофан (5-НТР)	5,6 (3,7; 9,4)	6,0 (3,6; 10,1)	5,7 (3,1; 13,8)	20,8 (15,6; 26,5)	$U_{(T1-II)}=253, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=2283, p=0,405$ $T_{(T1-T3)}=1889, p=0,079$
5-гидрокситриптамиин (5-НТ) серотонин	474,1 (277,9; 795,4)	716,5 (379,0; 1185,8)	829,0 (531,0; 1240,1)	835,4 (513,7; 1019,4)	$U_{(T1-II)}=774, p=0,002$ $T_{(T1-T2)}=1605, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1130, p<0,001$
5-НIAA оксииндолуксусная кислота	63,0 (41,4; 122,6)	75,0 (48,8; 126,9)	71,0 (48,8; 126,9)	58,6 (44,6; 118,6)	$U_{(T1-II)}=1266, p=0,959$ $T_{(T1-T2)}=2041, p=0,051$ $T_{(T1-T3)}=2017, p=0,110$
MHPG	41,5 (24,9; 71,3)	52,2 (34,6; 73,8)	29,7 (20,2; 49,8)	38,4 (16,9; 108,0)	$U_{(T1-II)}=1183, p=0,995$ $T_{(T1-T2)}=2215, p=0,456$ $T_{(T1-T3)}=1152, p<0,001$

В нашем исследовании выявлено незначительное, по сравнению с другими АК, повышение в плазме крови женщин группы I на 1 сутки после прерывания беременности в сравнении с показателем до прерывания беременности, только на 6,3% ( $p=0,048$ ) триптофана, являющегося предшественником серотонина и мелатонина, способствующего эмоциональной стабильности и противодействию стрессу, вызывающего умственное расслабление, ощущение эмоционального благополучия [19, 20], а также глутамин – на 4% ( $p<0,001$ ), выполняющего важную функцию интеграции азотистого обмена, синтеза других аминокислот, нуклеиновых кислот и углеводов, оказывающего антикатаболическое действие, а также являющегося нейромедиаторной аминокислотой и опосредованно участвующего в синтезе серотонина.

В научных исследованиях установлено, что дофамин- и серотонинэргическая системы играют важную роль в контроле уровня гормонов, в формировании репродуктивного и материнского поведения, являясь молекулярной основой регуляции эмоционального статуса организма [21]. Авторами продемонстрировано преобладающее содержание катехоламинов (по сравнению с серотонином) в плазме в течение всей беременности, снижение уровня триптофана и повышение уровня серотонина в плазме с увеличением срока беременности [19].

Известно также, что развитие осложнений беременности сопровождается изменениями АК в плазме крови. Авторы отмечают снижение уровня серотонина, триптофана и тирозина у женщин с угрозой самопроизвольного прерывания в первом триместре беременности [18], снижение уровней триптофана и серотонина у женщин с самопроизвольным выкидышем в I триместре [22], повышение уровня триптофана при угрозе преждевременных родов, преэклампсии [14, 15].

В проведенном нами исследовании отмечено угнетение серотонинэргической системы у женщин I группы до прерывания беременности по сравнению с уровнем в группе II, значительное снижение уровня 5-гидрокситриптофана (5-НТР) – в 3,7 раза и 5-гидрокситриптамина (серотонина) (5-НТ) – в 1,76 раза (43,3%). После прерывания беременности отмечается повышение уровня серотонина на 1 сутки на 34%, на 5 суток на 43% по сравнению с уровнем до прерывания беременности.

Известно, что АК прямо или опосредованно регулируют все основные нервные про-

цессы: возбуждение и торможение, бодрость и сон, агрессию и тревогу, синаптическую пластичность, эмоции и поведение, память, обучение. Нарушения в содержании аминокислот и их производных в организме может являться одной из причин возникновения различных патологических процессов, проявляющихся в дисфункциях нервной системы и способствующих развитию ряда нервных и психических заболеваний и синдромов [16, 17]. Нами установлено достоверное повышение у беременных с предстоящим искусственным прерыванием беременности по медицинским показаниям со стороны плода «возбуждающих» аминокислот в плазме крови: глутаминовой кислоты на 43% ( $p<0,001$ ), аспарагина на 33% ( $p<0,001$ ) по сравнению с группой II. После прерывания беременности на 1 сутки уровень глутаминовой кислоты стал выше на 16,2% ( $p<0,001$ ), аспарагина – на 13,4% ( $p<0,001$ ) по сравнению с уровнем до прерывания беременности, на 5 суток уровень данных АК снизился, но при этом остался выше на по сравнению с уровнем до прерывания беременности: глутаминовой кислоты – на 11% ( $p<0,001$ ), аспарагина – на 4,8% ( $p<0,001$ ). Дикарбоновые аминокислоты также играют важную роль во взаимосвязи азотистого и энергетического обмена [23], поэтому можно предположить, что значительное изменение их уровня в плазме пациенток с наличием ВПР и ХЗ у плода до искусственного прерывания беременности является подтверждением наличия метаболического дисбаланса до прерывания беременности и его усугубления во время прерывания и после него.

В нашем исследовании у женщин I группы выявлен также повышенный уровень глицина – нейромедиаторной аминокислоты, которая, с одной стороны, вызывает тормозящее воздействие на нейроны, уменьшает выделение из нейронов возбуждающих аминокислот, с другой стороны, способствует передаче сигнала от возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата [16, 17]. У женщин с предстоящим искусственным прерыванием беременности (группа I) до прерывания беременности уровень глицина был выше на 60% ( $p<0,001$ ) по сравнению с уровнем у женщин группы II, после прерывания в данной группе женщин выявлено дальнейшее повышение его уровня на 1 сутки на 23,4% ( $p<0,001$ ), на 5 суток – на 24,8% ( $p<0,001$ ) по сравнению с уровнем до прерывания беременности.

В плазме женщин I группы после преры-



вания беременности также отмечено повышение уровня условно незаменимой аминокислоты таурин, которая не участвует в синтезе белка, но занимает значительный объем в составе пула свободных аминокислот, играет роль нейромедиаторной АК, тормозящей синаптическую передачу, участвует в антиоксидантных процессах, обладает мембрано-протекторными свойствами, играет важную роль в развитии плода [24]. По сравнению с концентрацией до прерывания беременности уровень таурина увеличился на 1 сутки на 10,4% ( $p < 0,001$ ), на 5 сутки на 5,5% ( $p = 0,018$ ).

При сравнении значений АК в плазме на 1 сутки и 5 сутки после прерывания беременности в сравнении с уровнем до прерывания беременности ( $p < 0,05$ ) нами отмечено, что максимальный уровень повышения валина, триптофана, лейцина, метионина, фенилаланина, глутаминовой кислоты, аспарагина, серина, гистидина, таурина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, тирозина, аспартата был отмечен на 1 сутки и изолейцина, лизина, треонина, глутамина, глицина, аргинина, аланина, орнитина, гидроксипролина на 5 сутки. На 5 сутки после прерывания беременности уровень всех АК в плазме женщин I группы остался выше по сравнению с уровнями до прерывания беременности.

Таким образом, нами выявлено достоверное увеличение концентрации суммарного содержания аминокислот, пулов незаменимых и заменимых АК, отдельных АК в плазме крови беременных женщин с врожденными пороками развития плода и хромосомными аномалиями до прерывания беременности по сравнению с контрольной группой. При сравнении уровней АК у женщин I группы до искусственного прерывания беременности, на 1 сутки и на 5 сутки после прерывания беременности отмечено повышение концентраций всех АК после искусственного прерывания беременности. Обнаружено также угнетение серотонинэргической системы у женщин I группы до прерывания беременности.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования демонстрируют достоверно более высокие уровни свободных аминокислот и биогенных аминов у женщин с наличием врожденных аномалий (пороков развития) и хромосомных нарушений у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни до искусственного прерывания беременности по сравнению с концентрацией таковых у женщин с физиологическим течением беременности.

## Заключение

Искусственное прерывание беременности приводит к достоверному повышению уровней практически всех исследуемых аминокислот в 1 сутки после искусственного прерывания беременности у женщин с наличием врожденных аномалий (пороков развития) и хромосомных нарушений у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни и последующее снижение значений одних аминокислот и дальнейший рост других на 5 сутки после проведения процедуры. По нашему мнению, исследование особенностей метаболизма аминокислот свидетельствует, что у беременных с наличием патологических состояний плода, требующих прерывания в поздние сроки, происходят выраженные изменения в аминокислотном обмене, которые продолжаются после искусственного прерывания беременности и могут приводить к дестабилизации общего гемостаза, физического и психического состояния женщин, что обосновывает необходимость разработки новых эффективных методов коррекции для сохранения репродуктивного и психического здоровья.

## Литература

1. Termination of Pregnancy for Fetal Abnormality in England, Scotland and Wales : report of a working party, may 2010 / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – London, 2010. – 45 p.
2. Сидорова, И. С. Акушерство : рук. для практикующих врачей / И. С. Сидорова. – Москва : МИА, 2013. – 1048 с.
3. Эгамбердиева, Л. Д. Прерывание беременности во II триместре. Трудности и пути решения / Л. Д. Эгамбердиева, И. Р. Галимова, А. Ю. Полушкина // Практ. медицина. Инновацион. технологии в медицине. – 2016. – № 4, т. 2. – С. 145–148.
4. Искусственный аборт во втором триместре беременности: в помощь практикующему врачу / под ред. В. И. Кулакова. – Москва : Радуга, 2001. – 20 с.
5. Кравченко, Е. Н. Эффективность современных методов прерывания беременности в поздние сроки / Е. Н. Кравченко, Е. В. Коломбет // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 64–66.
6. Добряков, И. В. Перинатальная психология / И. В. Добряков. – Санкт-Петербург : Питер, 2015. – 370 с.
7. Патогенетическое обоснование реабилитации репродуктивного здоровья женщин после прерывания беременности в поздние сроки / Т. Н. Мельник [и др.] // Эффектив. фармакотерапия. – 2014. – № 38. – С. 40–44.
8. Шейбак, В. М. Аминокислоты и иммунная система / В. М. Шейбак, М. В. Горещкая. – Москва : Пальмир, 2010. – 356 с.
9. Нефедов, Л. И. Механизмы регуляторных эффектов и стратегия использования аминокислот и их производных в качестве эффективных средств метаболической тера-

- пии и новых лекарственных препаратов / Л. И. Нефедов // Теория и практика медицины. – 2000. – № 2. – С. 86–88.
10. Климович, И. И. Свободные аминокислоты и их производные плазмы крови у больных легочной и сердечной патологией: проблемы патогенеза и лечения / И. И. Климович. – Гродно : ГрГМУ, 2003. – 146 с.
  11. Погорелова, Т. Н. Дисбаланс в системе глутамин- глутаминовая кислота в плаценте и околоплодных водах при плацентарной недостаточности / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, В. А. Линде // Биомед. химия. – 2014. – Т. 60, № 5. – С. 596–601.
  12. Березов, Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1998. – 704 с.
  13. Хлыбова, С. В. Содержание гистидина в сыворотке крови у женщин при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений / С. В. Хлыбова, В. И. Циркин, С. А. Дворянский // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2006. – Т. 55, № 4. – С. 58–62.
  14. Содержание свободных аминокислот при физиологическом и осложненном течении гестационного процесса / С. В. Хлыбова [и др.] // Вятский мед. вестн. – 2007. – № 4. – С. 164–166.
  15. Гутикова, Л. В. Содержание аминокислот в плазме крови у женщин с гестозом до родов и после них / Л. В. Гутикова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 6. – С. 10–13.
  16. Солвей, Дж. Г. Наглядная медицинская биохимия : пер. с англ. / Дж. Г. Солвей. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 160 с.
  17. Биохимия : учеб. для вузов / под ред. Е. С. Северина. – 2-е изд., испр. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.
  18. Гутикова, Л. В. Роль биогенных аминов в реализации репродуктивной функции организма / Л. В. Гутикова, Д. А. Бубешко // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 2. – С. 5–9.
  19. Фурс, В. В. Некоторые показатели обмена триптофана при физиологически протекающей беременности / В. В. Фурс, Е. М. Дорошенко // Журн. ГрГМУ. – 2011. – № 4. – С. 36–38.
  20. Апудоциты в раке эндометрия / Н. М. Аничков [и др.] // Арх. патологии. – 1992. – Т. 54, № 2. – С. 33–39.
  21. Николаева, А. А. Взаимодействие систем сератонина и дофамина с системами регуляторных пептидов окситоцина, вазопрессина и пролактина в норме в период беременности / А. А. Николаева, С. В. Королева, И. П. Ашмарин // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2007. – № 9. – С. 37–43.
  22. Гутикова, Л. В. Биогенные амины в генезе невынашивания беременности ранних сроков : монография / Л. В. Гутикова, Ю. В. Кухарчик. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – 160 с.
  23. Нарушение плацентарного обмена аминокислот при задержке роста плода / Т. Н. Погорелова [и др.] // Биомед. химия. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 266–271.
  24. Особенности метаболического профиля сыворотки крови беременных сотягощенным акушерским анамнезом / С. А. Хаустова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 7. – С. 110–113.

Поступила 20.08.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

## References

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Termination of Pregnancy for Fetal Abnormality in England, Scotland and Wales : report of a working party, may 2010. Londo; 2010. 45 p.
2. Sidorova IS. Obstetrics: ruk dlia praktikuiushchikh vrachei. Moscow, RF: MIA; 2013. 1048 p. (In Russ.)
3. Egamberdieva LD, Galimova IR, Polushkina Alu. Termination of pregnancy in the second trimester. Difficulties and solutions. Prakt Meditsina Innovatsion Tekhnologii Meditsine. 2016;(4 t 2):145-8. (In Russ.)
4. Kulakov VI, red. Artificial abortion in the second trimester of pregnancy: to help the practitioner. Moscow, RF: Raduga; 2001. 20 p.
5. Kravchenko EN, Kolombet EV. The effectiveness of modern methods of late termination of pregnancy. Ros Vestn Akushera-ginekologa. 2016;16(3):64-6. (In Russ.)
6. Dobriakov IV. Perinatal psychology. Saint Petersburg, RF: Piter; 2015. 370 p. (In Russ.)
7. Melnik TN, Tamazian GV, Milovanov AP, Serova OF, Sedaia LV, Shutikova NV. Pathogenetic substantiation of the rehabilitation of reproductive health of women after termination of pregnancy at a later date. Effektiv Farmakoterapiia. 2014;(38):40-4. (In Russ.)
8. Sheibak VM, Goretskaia MV. Amino acids and the immune system. Moscow, RF: Pal'mir; 2010. 356 p. (In Russ.)
9. Nefedov LI. The mechanisms of regulatory effects and the strategy of using amino acids and their derivatives as effective means of metabolic therapy and new drugs. Teoriia Praktika Meditsiny. 2000;(2):86-8. (In Russ.)
10. Klimovich II. Free amino acids and their derivatives of blood plasma in patients with pulmonary and cardiac pathology: problems of pathogenesis and treatment. Grodno, RB: GrGMU; 2003. 146 p. (In Russ.)
11. Pogorelova TN, Gunko VO, Linde VA. Imbalance in the glutamine-glutamic acid system in the placenta and amniotic fluid in placental insufficiency i. Biomed Khimiia. 2014;60(5):596-601. (In Russ.)
12. Berezov TT, Korovkin BF. Biological chemistry. 3-e izd, pererab i dop. Moscow, RF: Meditsina; 1998. 704 p. (In Russ.)
13. Khlybova SV, Tcirkin VI, Dvorianskii SA. The content of histidine in the blood serum in women with the physiological course of the gestational process and a number of obstetric complications. Zhurn Akusherstva Zhen Boleznei. 2006;55(4):58-62. (In Russ.)
14. Khlybova SV, Tcirkin VI, Dvorianskii SA, Ezhov AV, Roman VV. The content of free amino acids in the physiological and complicated course of the gestational process. Viatskii Med Vestn. 2007;(4):164-6. (In Russ.)
15. Gutikova LV. Plasma amino acid content in women with gestosis before and after childbirth. Ros Vestn Akushera-ginekologa. 2012;12(6):10-3. (In Russ.)
16. Solvei DzhG. Visual medical biochemistry: per s angl. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2015. 160 p. (In Russ.)
17. Severin ES, red. Biochemistry: ucheb dlia vuzov. 2-e izd, ispr. Moskva, RF: GEOTAR-MED; 2004. 784 p. (In Russ.)
18. Gutikova LV, Bubeshko DA. The role of biogenic amines in

- the implementation of the reproductive function of the body. Zhurn GrGMU. 2014;(2):5-9. (In Russ.)
19. Furs VV, Doroshenko EM. Some indicators of tryptophan metabolism during physiological pregnancy. Zhurn GrGMU. 2011;(4):36-8. (In Russ.)
20. Anichkov NM, Serezhin BS, Lomakina II, Smirnov OA. Apudocytes in endometrial cancer. Arkh Patologii. 1992;54(2):33-9. (In Russ.)
21. Nikolaeva AA, Koroleva SV, Ashmarin IP. Interaction of serotonin and dopamine systems with the systems of regulatory peptides oxytocin, vasopressin and prolactin in normal conditions during pregnancy. Vestn Ros Akad Med Nauk. 2007;(9):37-43. (In Russ.)
22. Gutikova LV, Kukharchik IuV. Biogenic amines in the genesis of early miscarriage: monografiia. Grodno, RB: GrGMU; 2014. 160 p. (In Russ.)
23. Pogorelova TN, Gunko VO, Avrutckaia VV, Kaushanskaia LV, Durnitcyna OA. Impaired placental amino acid metabolism with fetal growth retardation. Biomed Khimiia. 2017;63(3):266-71. (In Russ.)
24. Khaustova SA, Seniavina NV, Tonevitchii AG, Eremina OV, Pavlovich SV. Features of the metabolic profile of the blood serum of pregnant women with a burdened obstetric anamnesis. Biul Eksperim Biologii Meditsiny. 2013;156(7):110-3. (In Russ.)

Submitted 20.08.2020

Accepted 19.10.2020

### **Сведения об авторах:**

Кеда Л.Н. – главный специалист отдела медицинской помощи матерям и детям главного управления организации медицинской помощи, Министерство здравоохранения Республики Беларусь;  
Гутикова Л.В. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Гродненский государственный медицинский университет.

### **Information about authors:**

*Keda L.N. – main specialist of the Department of Medical Care for Mothers & Children of the Main Directorate of the Organization of Medical Care, Ministry of Health of the Republic of Belarus;*  
*Gutikova L.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Obstetrics & Gynecology, Grodno State Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220048, г. Минск, ул. Мясникова, 39, Министерство здравоохранения Республики Беларусь, отдел медицинской помощи матерям и детям. E-mail: ludmila\_keda@mail.ru  
– Кеда Людмила Николаевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 220048, Minsk, 39 Myasnikova str., Ministry of Health of the Republic of Belarus, Department of Medical Care for Mothers & Children. E-mail: ludmila\_keda@mail.ru – Ludmila N. Keda.